

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ КУМАРИНА У КРЫС

УДК 615.322

<https://doi.org/10.7816/RCF18137-42>

© **А.О. Каширин, В.А. Полукеев, А.Г. Пшеничная, О.М. Родионова, А.Ф. Сафонова, В.А. Лебедев, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Каширин А.О., Полукеев В.А., Пшеничная А.Г., и др. Поведенческие эффекты новых соединений на основе кумарина у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 37–42. <https://doi.org/10.7816/RCF18137-42>

Поступила: 16.01.2020

Одобрена: 17.02.2020

Принята: 19.03.2020

Производные кумарина используются ограниченно в медицине во многом из-за отсутствия оптимальных лекарственных форм, создание которых затруднено из-за плохой растворимости их в воде. В настоящее время проводятся исследования по синтезу макромолекул, объединяющих в своем составе различные структурные фрагменты, что позволит привести к усилению биологической активности синтезированных производных кумарина по сравнению с природными кумаринами. **Целью** данной работы было изучение центрального действия новых соединений на основе кумарина — ИЭМ-2262, ИЭМ-2263, ИЭМ-2266, ИЭМ-2267 — на эмоциональное и исследовательское поведение у крыс. **Материалы и методы.** Для оценки поведения крыс линии Вистар использовали методы «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта». В качестве вещества сравнения применяли нейропротектор Мексидол (200 мг/кг в/бр, Фармасофт, Россия). **Результаты и их обсуждение.** Показано, что кумарины (10–50 мг/кг в/бр) обладают мягким психотропным, пре-

имущественно противотревожным и седативным действием. 7-Аллоксикумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) обладают разной чувствительностью в открытом поле по сравнению с эффектами в приподнятом крестообразном лабиринте. После введения 4-аминокумаринов (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) проявлялись анксиолитические свойства в приподнятом крестообразном лабиринте, а в результате введения 7-аллоксикумаринов (ИЭМ-2262) снижалось число болюсов дефекаций в открытом поле, что связано не только со страхом новизны, но в большей степени с противострессорным действием. Таким образом, новые соединения из группы производных кумарина обладают мягким транквилизирующим и противострессорным эффектами и могут быть использованы в дальнейшем при посттравматических стрессовых расстройствах с паническими атаками.

◆ **Ключевые слова:** кумарины; открытое поле; приподнятый крестообразный лабиринт; тревожность.

BEHAVIORAL EFFECTS OF NEW COMPOUNDS BASED ON COUMARIN IN RATS

© **A.O. Kashirin, V.A. Polukeev, A.G. Pshenichnaya, O.M. Rodionova, A.F. Safonova, V.A. Lebedev, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov**

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kashirin AO, Polukeev VA, Pshenichnaya AG, et al. Behavioral effects of new compounds based on coumarin in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):37-42. <https://doi.org/10.7816/RCF18137-42>

Received: 16.01.2020

Revised: 17.02.2020

Accepted: 19.03.2020

Introduction. A study of the effects of coumarins has not received widespread use in medicine, largely due to the lack of optimal dosage forms, the creation of which is complicated by their poor solubility in water. Currently, studies are underway on the synthesis of macromolecules, combining various structural fragments, which will lead to increased biological activity of the synthesized coumarin derivatives compared to natural coumarins. **The aim** of this work was to study the central effect of new coumarin-based compounds: IEM-2262, IEM-2263, IEM-2266, IEM-2267 on emotional and research behavior in rats. **Methods.** Studies have been carried out using battery of tests that are com-

monly used to study emotional and exploratory behavior: an open field test and an elevated plus maze in rats. The neuroprotector mexidol (200 mg/kg i.p., Farmasoft, Russia) was used as a reference substance. **Results.** Coumarins (10–50 mg/kg ip) have been shown to have a mild psychotropic, predominantly anti-anxiety and sedative effect. 7-Alkoxy coumarins (IEM-2262 and IEM-2266) and 4-aminocoumarins (IEM-2263 and IEM-2267) have different sensitivity in the open field compared with the effects in the elevated plus maze. Anxiolytic properties appeared in the elevated plus maze after the administration of 4-aminocoumarins (IEM-2263 and IEM-2267). The number of

defecation boluses in the open field decreased as a result of the administration of 7-alkoxycoumarins (IEM-2262), which was associated not only with fear of novelty, but to a greater extent with anti-stress action. Thus, the new coumarin derivatives have mild tranquilizing and anti-stress

effects and can be used in the future for post-traumatic stress disorders with panic attacks.

◆ **Keywords:** coumarins; open field; elevated plus-maze; anxiety.

ВВЕДЕНИЕ

Кумарины — природные фенольные гетероциклические соединения, производные *цис*-ортооксикоричной кислоты, в основе строения которых лежит 9,10-бензо- α -пирон (ненасыщенный ароматический лактон *цис*-ортооксикоричной кислоты). Свое название кумарины получили от народного названия американского дерева тонка душистого (*Dipterix odorata*, сем. Fabaceae) — кумарун, из плодов которого в 1820 г. Фогель впервые выделил кумарин. К началу XX в. были выделены 26 соединений этой природы. В 1930–1940-х гг. в Вене под руководством Е. Шпета было проведено более 50 фундаментальных работ по выделению, изучению и разработке методов анализа кумаринов. Начиная с 1950-х гг. крупные исследования по изучению кумаринов проводили в США и Италии.

Систематическое изучение кумаринов в нашей стране начато в 1946 г. на базе Ботанического института им. Комарова (Санкт-Петербург) под руководством профессора Т.А. Кузнецовой, опубликована монография «Природные кумарины и фурукумарины». Во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений под руководством Г.К. Никонова были проведены исследования кумаринов с высокой биологической активностью и создание на их основе лекарственных препаратов.

Природный кумарин содержится в коричном, лавандовом и в эфирном масле, а также в ягодах (чернике, морошке), зеленом чае, цикории, сое (соевом белке), грибах (*Tricholoma matsutake*) и другом растительном сырье [1, 2]. Часто в одном растении может быть от 5 до 10 кумаринов различной структуры. В настоящее время известно 1,5 тыс. растений, содержащих кумарины. Для 150 соединений установлена химическая структура и изучена биологическая активность.

Все известные кумарины в зависимости от химической структуры делят на группы: кумарин, дигидрокумарин и их гликозиды; оксикумарины, метоксикумарины и метилendioксикумарины; фурукумарины; пиранокумарины; 3,4-бензокумарины; кумарины, содержащие систему бензофурана, конденсированную с кумарином в 3-м и 4-м положениях, другие сложные соединения, к которым относится кумариновая система (новобиотин, афлатоксин и др.).

Кумарины и их аналоги обладают разнообразными фармакологическими свойствами: антимикробным, антикоагулянтным и коронарорасширяющим. Для профилактики и лечения тромбозов, тромбо-

флебитов, инфаркта миокарда, тромбоза сосудов мозга было предложено использовать дикумарол. Некоторые из кумаринов проявляют противосудорожные свойства, например, императин, охот, остеоле [10]. Многие кумарины обладают спазмолитической активностью; на этом основано мочегонное, желчегонное (оксикумарины), гипотензивное действия. Получены также соединения на основе кумаринов с противовоспалительным и анальгетическим эффектами. Ряд соединений проявляют высокую цитотоксическую активность противоопухолевых клеток человека и анти-ВИЧ активность [13]. Кроме того, кумарину свойственна высокая биологическая активность, что послужило основанием для использования его в качестве лекарственного, в частности противоопухолевого, средства [8, 9].

В настоящее время в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФБГНУ «ИЭМ» проводятся исследования по антигипоксической и адаптогенной активности новых производных кумарина. В то же время исследований нейротропного действия кумаринов проведено не было. Имеются лишь одиночные данные. Было показано, что кумарины проявляют противосудорожные эффекты, которые опосредованы через ГАМК-ергическую рецепторную систему [7, 14].

Целью данной работы было изучение центрального действия новых соединений на основе кумарина (ИЭМ-2262, ИЭМ-2263, ИЭМ-2266, ИЭМ-2267) на эмоциональное и исследовательское поведение у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В работе использованы 56 крыс-самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в условиях вивария в стандартных клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С.

Для оценки поведения использовали методы «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Открытое поле (ОП) представляло собой округлую площадку диаметром 80 см, ограниченную непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно располагались 16 отверстий (норки) диаметром 3 см каждое. Животное помещали в центр поля и в течение 3 мин регистрировали последовательность всех поведен-

ческих актов путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером. Идентификацию отдельных поведенческих единиц (актов, состояний), выделяемых для регистрации этограмм в ОП, проводили на основании классификации индивидуального поведения, в котором различают акты: а) ориентированные на окружающие предметы (локомоция с принюхиванием, подъемы на задние лапы — свободные и пристеночные, заглядывание в отверстия); б) ориентированное к собственному телу — груминг; в) не ориентированное к физическому окружению: статичные формы поведения, когда животное сидит, лежит, либо динамичные — в виде целенаправленных прыжков или неориентированных пробежек. Данная классификация была принята за основу в проведенных нами исследованиях. Целостное поведение в открытом поле включало в себя следующие дискретные акты: локомоцию, обнюхивание, движение на месте, вертикальную стойку, стойку с упором на стенку, груминг, заглядывание в норку, фризинг, покой.

Приподнятый крестообразный лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом — 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания с платформы в открытых рукавах и число выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Фармакологические средства. Были использованы новые соединения, синтезированные на основе кумарина: ИЭМ-2262, ИЭМ-2263, ИЭМ-2266, ИЭМ-2267 (10–50 мг/кг в/бр). В качестве вещества сравнения применяли нейропротектор Мексидол (200 мг/кг в/бр, Фармасофт, Россия).

Статистические методы. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 6. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсион-

ный анализ ANOVA и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» Мексидол, в отличие от производных кумарина, вызывал снижение выходов в центр лабиринта, что косвенно свидетельствует об анксиогенных свойствах Мексидола и отсутствии таковых у исследованных препаратов, особенно 4-аминокумаринов ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267 (табл. 1). 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267), наоборот, увеличивали время выходов в центр лабиринта по сравнению с интактным контролем более чем в 3 раза ($p \leq 0,05$), что говорит о снижении тревожности. Число свешиваний с открытых рукавов лабиринта и число выглядываний из закрытых рукавов после введения ИЭМ-2262 достоверно увеличилось ($p \leq 0,05$) в сравнении с Мексидолом, что подтверждает отсутствие у последнего анксиогенных свойств. Таким образом, кумарины (особенно 4-аминокумарины ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) не обладают в отличие от Мексидола анксиогенными свойствами (не повышают тревожности) и вызывают мягкий анксиолитический эффект. 7-Аллоксикумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) в меньшей степени вызывали эффекты в приподнятом крестообразном лабиринте, не влияя на фоновую тревожность.

В тесте «открытое поле» производные кумарина, особенно ИЭМ-2262, достоверно снижали число дефекаций ($p \leq 0,05$), что говорит об уменьшении негативной эмоциональности, вызванной стрессогенной ситуацией открытого поля (косвенно говорит о снижении страха). При этом после введения кумаринов, особенно препаратов ИЭМ-2263 ИЭМ-2266, ИЭМ-2267, достоверно увеличивалось время локомоции ($p \leq 0,05$), снижалось представительство

■ Таблица 1. Действие производных кумарина на поведение крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте», $M \pm m$ (с)

Показатели	Интактные крысы	Мексидол	7-Аллоксикумарины		4-Аминокумарины	
			ИЭМ-2262	ИЭМ-2266	ИЭМ-2263	ИЭМ-2267
Центральная площадка, с	5,32 ± 1,77	2,62 ± 0,56*	10,56 ± 2,03#	9,755 ± 2,38	16,80 ± 2,50**	19,84 ± 5,65**
Открытый рукав + свешивания, с	11,07 ± 4,87	10,27 ± 7,19	16,37 ± 3,07#	9,01 ± 5,82	12,50 ± 7,57	5,645 ± 1,99
Закрытый рукав + выглядывания, с	279,6 ± 8,81	287,1 ± 7,55	266,2 ± 8,24	281,2 ± 7,57	270,7 ± 9,46	263,7 ± 9,64

Примечание. * $p \leq 0,05$ — по отношению к группе интактных крыс; # $p \leq 0,05$ — по отношению к группе, получавшей мексидол.

■ Таблица 2. Действие новых соединений на основе кумарина на поведение в тесте «открытое поле» у крыс

Паттерн		Интактные	Мексидол	7-Алкоксикумарины		4-Аминокумарины	
				ИЭМ-2262	ИЭМ-2266	ИЭМ-2263	ИЭМ-2267
Локомоция	<i>n</i>	18,50 ± 2,37	17,33 ± 2,09	22,00 ± 2,78	17,20 ± 0,48	21,43 ± 1,46	20,00 ± 2,39
	<i>t</i>	14,17 ± 3,69	12,36 ± 1,40	22,87 ± 3,33*	18,96 ± 1,78	24,66 ± 2,53*	20,59 ± 2,80
Обнюхивания	<i>n</i>	14,17 ± 3,69	12,36 ± 1,40	19,43 ± 4,39	18,96 ± 1,78	24,66 ± 2,53	20,59 ± 2,80
	<i>t</i>	102,3 ± 5,44	121,0 ± 9,02	87,40 ± 6,32	100,5 ± 8,50	96,66 ± 5,25	93,19 ± 6,81
Движения на месте	<i>n</i>	36,67 ± 2,67	29,67 ± 2,37	31,17 ± 1,70	25,60 ± 1,93*	31,43 ± 1,60	26,40 ± 2,11*
	<i>t</i>	23,90 ± 1,89	18,82 ± 2,02	21,82 ± 2,13	20,21 ± 2,53	26,79 ± 2,60	23,22 ± 3,57
Груминг	<i>n</i>	5,16 ± 1,60	3,16 ± 1,64	5,16 ± 1,66	3,00 ± 1,30	2,57 ± 0,84	4,80 ± 0,86
	<i>t</i>	19,93 ± 8,65	11,74 ± 6,72	17,16 ± 5,85	17,37 ± 8,42	8,49 ± 3,16	19,89 ± 5,14
Стойка с упором	<i>n</i>	5,66 ± 2,12	3,50 ± 1,23	8,66 ± 1,96	5,40 ± 1,20	7,71 ± 1,59	5,80 ± 0,37
	<i>t</i>	4,97 ± 2,07	3,53 ± 1,29	7,93 ± 1,75	5,63 ± 1,39	9,47 ± 2,18	5,59 ± 0,63
Вертикальная стойка	<i>n</i>	3,66 ± 0,91	3,00 ± 1,12	6,00 ± 2,11	4,40 ± 2,69	3,85 ± 1,29	3,20 ± 1,02
	<i>t</i>	3,67 ± 1,02	3,75 ± 1,59	6,84 ± 2,75	9,62 ± 6,21	5,50 ± 1,61	4,95 ± 2,06
Норки	<i>n</i>	6,00 ± 1,86	5,83 ± 1,35	5,16 ± 1,49	5,00 ± 0,63	6,00 ± 1,52	9,60 ± 2,18
	<i>t</i>	5,95 ± 1,36	4,26 ± 0,93	4,85 ± 1,38	6,89 ± 0,60	6,86 ± 2,10	8,75 ± 1,32
Сидение	<i>n</i>	1,50 ± 0,80	0,83 ± 0,40	0,83 ± 0,65	0,20 ± 0,20	0,14 ± 0,14	0,60 ± 0,40
	<i>t</i>	5,14 ± 3,02	4,57 ± 2,99	14,56 ± 14,05	0,84 ± 0,84	1,53 ± 1,53	1,14 ± 0,70
<i>n</i> -актов		136,7 ± 12,55	116,7 ± 7,48	106,6 ± 7,48		129,6 ± 6,61	120,4 ± 5,06
<i>n</i> -квадратов		27,00 ± 2,19	32,20 ± 3,45	25,60 ± 2,15		39,86 ± 3,74*	30,00 ± 3,60
<i>n</i> -болюсов		4,40 ± 0,97	1,50 ± 0,71	3,60 ± 0,74		1,85 ± 0,67*	2,20 ± 0,96

Примечание: *n* — число паттернов за опыт; *t* — время наблюдения паттерна поведения за опыт; * $p \leq 0,05$ — по отношению к группе интактных крыс.

паттерна «движение на месте» и наблюдалось уменьшение числа болюсов дефекаций (табл. 2). Увеличение времени локомоции в сочетании со снижением паттерна «движение на месте» может интерпретироваться как снижение негативной эмоциональности [3, 5].

Таким образом, нами показано, что 7-алкоксикумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) обладают, в отличие от Мексидола, анксиолитическими свойствами в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В тесте «открытое поле» производные кумарина, особенно 7-алкоксикумарины (ИЭМ-2262) снижали показатели негативной эмоциональности и страха. Поэтому синтезированные новые соединения, производные кумарина, могут быть использованы в дальнейшем для применения как мягкие противотревожные средства, особенно при посттравматическом стрессовом расстройстве с паническими атаками. Это согласуется с литературными данными. Было показано, что кумарины могут значительно снизить судороги, вызванные максимальным электрошоком, не вызывая при этом седативный и миорелаксационный эффект. Вероятно, его действие опосредовано через ГАМК-ергическую рецепторную систему [7, 14]. Ранее показано, что введение кумаринов вызывает снижение локомоторной активности [11, 12]. В настоящей работе был проведен более детальный анализ действия кумаринов на двигательную актив-

ность. В частности, регистрировали время и число следующих паттернов поведения грызунов: пересечение квадратов (горизонтальная активность), стойка на задних лапах (вертикальная активность), стойка на стенку, локомоция с обнюхиванием и движение на месте. Показано, что после введения кумаринов увеличивалось время локомоции и число пересеченных квадратов, но число паттернов «локомоция» не изменялось. При этом достоверно снижалось число паттернов «движение на месте», который отражает двигательную активность, вызванную страхом [12]. Животное как бы примерзает задними лапами к полу и хаотично переступает передними лапами влево и вправо. В данном случае наблюдается сочетание паттерна «фризинг» (примерзание) и локомоции. Снижение данного паттерна поведения говорит об анксиолитическом действии препарата [4, 6]. Таким образом, противоположные данные о представленности паттерна «локомоция», полученные в наших исследованиях и показанных ранее другими авторами [11], не вступают в противоречие друг с другом, так как более детальный анализ локомоций показал, что изменение локомоторной активности может быть обусловлено снижением движения на месте.

Таким образом, кумарины обладают мягким психотропным, преимущественно противотревожным и седативным действием. В то же время этот класс препаратов не получил широкого использования в медицине во многом из-за отсутствия оптималь-

ных лекарственных форм, создание которых затруднено плохой растворимостью кумаринов в воде. В настоящее время проводятся исследования по синтезу макромолекул, объединяющих в своем составе различные структурные фрагменты, что позволит привести к усилению биологической активности синтезированных производных кумарина по сравнению с природными кумаринами. Структурная модификация приведет к получению новых сведений о производных кумарина. В частности, в наших исследованиях было доказано, что 7-алкоксикумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) обладают разной чувствительностью в открытом поле по сравнению с эффектами в приподнятом крестообразном лабиринте. После введения 4-аминокумаринов (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) проявлялись анксиолитические свойства в приподнятом крестообразном лабиринте, а в результате введения 7-алкоксикумаринов (ИЭМ-2262) снижалось число болюсов дефекаций в открытом поле, что связано не только со страхом новизны, но в большей степени с общим противострессорным действием.

ВЫВОДЫ

1. Новые соединения, производные кумарина — 7-алкоксикумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267) — обладают мягким транквилизирующим и противострессорным эффектами и могут быть использованы в дальнейшем при посттравматических стрессовых расстройствах с паническими атаками.

2. Исследованные соединения, синтезированные на основе кумарина, 7-алкоксикумарины (ИЭМ-2262 и ИЭМ-2266) и 4-аминокумарины (ИЭМ-2263 и ИЭМ-2267), имеют свои особенности действия на эмоциональную сферу у животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрозд Г.А., Комиссаренко Н.Ф. Качественное обнаружение кумаринов в растительном сырье. В кн.: IV Всесоюзный симпозиум по фенольным соединениям. – Ташкент, 1982. – С. 27–28. [Drozd GA, Komissarenko NF. Kachestvennoe obnaruzhenie kumarinov v rastitel'nom syr'e. In: IV Vsesoyuznyy simpozium po fenol'nym soedineniyam. Tashkent; 1982. P. 27-28. (In Russ.)]
2. Ковалев И.Г. Поиск соединений с противосудорожной активностью среди новых производных 4-фенилпирролидона и кумарина и изучение их нейрохимических механизмов действия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. [Kovalev IG. Poisk soedineniy s protivosudorozhnoy aktivnost'yu sredi novykh proizvodnykh 4-fenilpirrolidona i kumarina i izuchenie ikh neyrokhimicheskikh mekhanizmov deystviya. [dissertation] Moscow; 2017. (In Russ.)]
3. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 38–47. [Lebedev AA, Pshenichnaya AG, Yakushina ND, et al. Effect of stressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):38-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15338-47>.
4. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина а SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 34–42. [Tissen IYu, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of SB-408124, an orexin A OX1R receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):34-42. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF16134-42>.
5. Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Содержание орексина а в структурах головного мозга крыс коррелирует с паттернами поведения у стрессированных крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 45–48. [Khokhlov PP, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Orexin A content in brain structures correlates with behavioral patterns in stressed rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):45-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF16445-48>.
6. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 28–37. [Yakushina ND, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):28-37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15328-37>.
7. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Phase II study of coumarin and cimetidine in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1990;8(2):325-329. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.2.325>.
8. Egan D, O'Kennedy R, Moran E, et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug Metab Rev*. 1990;22(5):503-529. <https://doi.org/10.3109/03602539008991449>.
9. Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2005;5(1):29-46. <https://doi.org/10.2174/1568011053352550>.
10. Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(4):423-453. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00010-1).

11. Mokrov GV, Savel'ev VL, Voronina TA, et al. Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-Substituted 4-Amino-3-Nitro-coumarins. *Pharm Chem J*. 2019;53(2):118-124. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01964-7>.
12. Savel'ev VL, Pryanishnikova NT, Artamonova OS, et al. Synthesis and pharmacological activity of 4-amino-3-nitrocoumarins. *Pharm Chem J*. 1975;9(6):360-362. <https://doi.org/10.1007/bf00758772>.
13. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol*. 1989;25(3):213-220. <https://doi.org/10.1002/ana.410250302>.
14. Woo T-S, Yoon S-Y, Pena ICD, et al. Anticonvulsant Effect of *Artemisia capillaris* Herba in Mice. *Biomol Ther (Seoul)*. 2011;19(3):342-347. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2011.19.3.342>.

♦ Информация об авторах

Антон Олегович Каширин — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: kashirin.anton@mail.ru.

Валерий Анатольевич Полукеев — младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Анна Геннадиевна Пшеничная — младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Ольга Михайловна Родионова — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Альбина Федоровна Сафонова — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Виктор Андреевич Лебедев — канд. биол. наук, младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Anton O. Kashirin — Post-graduate Fellow, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kashirin.anton@mail.ru.

Valery A. Polukeev — Junior Researcher, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Anna G. Pshenichnaya — Junior Researcher, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Olga M. Rodionova — PhD (Pharmacology), Researcher, Dept. of Pharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Albina F. Safonova — Researcher, Dept. of Pharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Viktor A. Lebedev — PhD (Pharmacology), Junior Researcher, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Andrei A. Lebedev — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.